

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.12.2009 unter Bezugnahme auf § 35b SGB V in Verbindung mit § 10a Abs. 1 und Abs. 2, 4. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, auf Basis der Ergebnisse einer Nutzenbewertung der Prüfsubstanzen Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin eine Kosten-Nutzen-Bewertung für diese Prüfsubstanzen durchzuführen, um daraus eine Empfehlung für einen Erstattungsbetrag abzuleiten. In die Kosten-Nutzen-Bewertung werden die relevanten Komparatoren des Indikationsgebiets (Trizyklische Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Agomelatin, Trazodon) einbezogen. Die Untersuchungspopulation besteht aus nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Depression.

Methoden der Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde anhand randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Grundlage sind die Ergebnisse der vom IQWiG bereits durchgeführten Nutzenbewertungen, die in den Abschlussberichten A05-20A und A05-20C veröffentlicht wurden. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) zur Aktualisierung der vorgeschalteten Nutzenbewertungen durchgeführt. Mit Aktualisierung ist eine Recherche nach Publikationen gemeint, die mit Venlafaxin-, Duloxetin-, Mirtazapin- oder Bupropionvergleichen im Zeitraum ab der letzten Nachrecherche der Nutzenbewertungen (d. h. für A05-20A ab Januar 2008 bzw. für A05-20C Februar 2009) erfolgte. Parallel dazu erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Suchen fanden am 01.12.2010 statt.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien zu den relevanten Endpunkten dargestellt.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, die Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin mit Placebo bzw. mit anderen aktiven Komparatoren (einschließlich von Vergleichen der untersuchten Antidepressiva untereinander) sowie Johanniskraut bei Patienten mit Depression verglichen. Spezifisch für den Wirkstoff

Agomelatin wurden die Daten aus dem entsprechenden Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) herangezogen, da es sich um eine neue Substanz handelt und der EPAR den Studienstatus zum Zeitpunkt der Zulassung wiedergibt.

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Diese Synthese und Analyse beinhalteten sowohl eine biometrische Zusammenfassung von Daten, Meta-Analysen zu paarweisen Wirkstoffvergleichen als auch eine Auswertung von Wirkstoffnetzwerken über adjustierte indirekte Vergleiche. Die paarweisen Meta-Analysen einzelner Wirkstoffvergleiche wurden auf Heterogenität untersucht. Bei dem Vorliegen bedeutsamer Heterogenität wurden Studien, die aufgrund bereits bekannter Effektmodifikatoren zur Heterogenität beigetragen haben könnten, aus dem Studienpool ausgeschlossen. Für die Auswertung der verbleibenden Studien, die die Grundlage für die endpunktspezifischen Netzwerke stellten, konnte entweder eine Mixed Treatment Comparison (MTC) Meta-Analyse oder, wenn das Netzwerk nur wenige Komparatoren umfasste, ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt werden. Für MTC Meta-Analysen wurde jeweils die Konsistenzannahme geprüft. Um Konsistenz herzustellen, wurden Studien (bzw. Studienarme bei mehrarmigen Studien), deren Beitrag zur Inkonsistenz besonders groß war, gemäß zuvor festgelegten Kriterien ausgewählt und aus dem Netzwerk entfernt. Die Auswirkung der Konsistenzprüfung auf die Aussagekraft der MTC Meta-Analyse-Ergebnisse wurde sowohl im Rahmen der Nutzenbewertung als auch der Kosten-Nutzen-Bewertung in Sensitivitätsanalysen überprüft.

Im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung wurden keine Aussagen zum Nutzen bzw. Zusatznutzen abgeleitet. Die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche gingen vielmehr unter Berücksichtigung der mit dieser Methodik verbundenen Unsicherheit in die Modelle zur Bildung der Effizienzgrenzen ein.

Zur Überprüfung der Auswirkung von Ergebnisunsicherheit der MTC Meta-Analysen im Kontext der Kosten-Nutzen-Bewertung wurden Sensitivitätsanalysen sowohl auf Nutzen- als auch auf Kosten-Nutzen-Ebene durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen beinhalteten den endpunktspezifischen Abgleich der Ergebnisse unter Verwendung der Effektschätzer des Hauptergebnisses aus den adjustierten indirekten Vergleichen mit den alternativen Effektschätzern. Bei MTC Meta-Analysen ergaben sich diese alternativen Effektschätzer aus den direkten Vergleichen, dem alle Studien umfassenden Studienpool (vor Konsistenzprüfung) sowie aus Ergebnissen basierend auf alternativen a priori Verteilungsannahmen. Analysen weiterer Ergebnissets, zum Beispiel zur Überprüfung unerklärbarer Heterogenität, die zum Ausschluss von Wirkstoffen aus dem Netzwerk führte, wurden nach Notwendigkeit durchgeführt (dies war zum Beispiel beim Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bei Kurzzeitstudien der Fall). Die adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher basierten hingegen nur auf sternförmigen Netzwerken, sodass eine Konsistenzprüfung über einen Vergleich von direkter und indirekter Evidenz innerhalb einer geschlossenen Schleife nicht möglich war und diesbezüglich keine Sensitivitätsanalysen gerechnet werden konnten.

Schlussfolgerungen bezüglich der Robustheit der Ergebnisse aus den adjustierten indirekten Vergleichen waren grundsätzlich mit der standardisierten Berücksichtigung von angemessenen Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung verknüpft.

Ergebnisse der Nutzenbewertung

Aus den zugrunde liegenden vorgeschalteten Nutzenbewertungen flossen Daten aus 109 Studien in die Nutzenbewertung im Rahmen dieses Berichts ein. Anhand der Aktualisierungsrecherche wurden insgesamt 14 Publikationen zu 10 Studien identifiziert. Unter diesen 10 Studien befanden sich 9, die bereits aus der vorgeschalteten Nutzenbewertung bekannt waren, und nur zu einer dieser 9 Studien lagen relevante neue Daten vor (Vergleich Mirtazapin vs. SSRI). Die neu identifizierte Studie verglich Kombinationen aus jeweils 2 Wirkstoffen (Venlafaxin plus Mirtazapin, Mirtazapin plus Fluoxetin, Bupropion plus Mirtazapin) mit Fluoxetin plus Placebo. Der EPAR beinhaltet relevante Daten aus 9 Agomelatinstudien, die in die Nutzenbewertung einbezogen wurden. Nach Anwendung der Einschlusskriterien für die Fragestellung der KNB flossen 118 Studien in den Studienpool der Nutzenbewertung ein. Im Folgenden werden die Ergebnisse für die in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte berichtet.

Zum Endpunkt **Remission** lagen die Ergebnisse von 69 Studien vor. Das endpunktspezifische Netzwerk umfasste 90 paarweise Studienvergleiche zu 28 möglichen paarweisen Wirkstoffvergleichen, wobei für 14 dieser Wirkstoffpaare Informationen aus direkten Vergleichen vorlagen. Es waren alle 4 Prüfsubstanzen im MTC-Studienpool (und somit im Netzwerk) enthalten. Im Rahmen der Konsistenzprüfung wurden 2 Studien und ein Studienarm aus dem MTC-Studienpool ausgeschlossen. Die Sensitivitätsanalysen ergaben, dass für Remission das MTC-Hauptergebnis eine adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der KNB darstellt. Tabelle 1 zeigt das Hauptergebnis zur Remission aus den adjustierten indirekten Vergleichen. Zusätzlich sind die Ergebnisse aus den direkten Vergleichen und diejenigen basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool (vor Konsistenzgewinnung) zur Übersicht abgebildet.

Tabelle 1: Remission, Ergebnisse: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC ^a	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
	DIC			135,76	116,85
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	1,91 [1,56; 2,34]	1,85 [1,60; 2,13]	1,72 [1,48; 2,01]
	Venlafaxin vs. Placebo	9	1,97 [1,64; 2,35]	1,79 [1,56; 2,08]	1,74 [1,53; 2,00]
	Mirtazapin vs. Placebo	1	1,32 [0,69; 2,52]	1,72 [1,38; 2,10]	1,66 [1,32; 2,04]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,46 [1,18; 1,82]	1,38 [1,10; 1,74]	1,39 [1,10; 1,76]
	SSRI vs. Placebo	18	1,43 [1,24; 1,64]	1,60 [1,41; 1,78]	1,51 [1,32; 1,71]
	TZA vs. Placebo	1	1,81 [1,06; 3,09]	1,88 [1,22; 2,72]	1,82 [1,17; 2,68]
	Agomelatin vs. Placebo	2	1,63 [0,97; 2,74]	2,02 [1,34; 2,95]	1,96 [1,31; 2,78]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin			0,97 [0,82; 1,17]	1,01 [0,84; 1,20]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			0,93 [0,74; 1,16]	0,96 [0,75; 1,22]
	Bupropion vs. Duloxetin			0,75 [0,59; 0,96]	0,81 [0,62; 1,05]
	SSRI vs. Duloxetin	9	0,90 [0,75; 1,10]	0,87 [0,74; 1,00 ^b]	0,88 [0,75; 1,03]
	TZA vs. Duloxetin			1,02 [0,64; 1,52]	1,06 [0,67; 1,59]
	Agomelatin vs. Duloxetin			1,10 [0,72; 1,58]	1,14 [0,74; 1,67]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	0,98 [0,56; 1,69]	0,96 [0,77; 1,17]	0,96 [0,77; 1,17]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,72 [0,54; 0,96]	0,77 [0,61; 0,98]	0,80 [0,64; 1,01]
	SSRI vs. Venlafaxin	17	0,89 [0,78; 1,02]	0,90 [0,78; 1,01]	0,87 [0,77; 0,98]
	TZA vs. Venlafaxin	3	1,01 [0,58; 1,72]	1,05 [0,66; 1,52]	1,05 [0,69; 1,54]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	1	1,33 [0,80; 2,22]	1,13 [0,74; 1,59]	1,13 [0,76; 1,60]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin			0,81 [0,60; 1,10]	0,85 [0,63; 1,15]
	SSRI vs. Mirtazapin	10	0,92 [0,76; 1,10]	0,94 [0,77; 1,13]	0,92 [0,77; 1,09]
	TZA vs. Mirtazapin			1,10 [0,68; 1,69]	1,11 [0,70; 1,70]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			1,19 [0,75; 1,75]	1,20 [0,76; 1,78]
Bupropion	SSRI vs. Bupropion			1,17 [0,92; 1,44]	1,10 [0,83; 1,39]
	TZA vs. Bupropion			1,38 [0,83; 2,07]	1,32 [0,80; 2,04]
	Agomelatin vs. Bupropion			1,48 [0,90; 2,30]	1,43 [0,92; 2,17]
SSRI	TZA vs. SSRI			1,17 [0,76; 1,73]	1,21 [0,79; 1,80]
	Agomelatin vs. SSRI			1,26 [0,84; 1,79]	1,30 [0,87; 1,85]
	Agomelatin vs. TZA			1,12 [0,62; 1,92]	1,13 [0,63; 1,95]

a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist im Haupttext der vorliegenden Bewertung beschrieben und im Anhang G dargestellt.

b: Der genaue Wert der oberen Grenze des Credible Intervals des Ergebnisses basierend auf allen Studien ist 1,0030, und es ergibt sich somit keine Änderung der Signifikanz (zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$).

CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: Trizyklische Antidepressiva

Zum Endpunkt **Ansprechen** lagen die Ergebnisse von 112 Studien vor. Das Netzwerk für den Endpunkt Ansprechen umfasste 136 paarweise Studienvergleiche. Es waren alle 4 Prüfsubstanzen im Netzwerk enthalten. Für die insgesamt 36 möglichen Wirkstoffpaare lag zu 21 Evidenz aus direkten Vergleichen vor. Im Rahmen der Konsistenzprüfung wurden 2 placebokontrollierte, 2 aktiv kontrollierte und 2 aktiv und placebokontrollierte Studien(-arme) aus dem MTC-Studienpool ausgeschlossen und es wurde keine generelle Einschränkung der MTC-Ergebnisse aufgrund der Konsistenzgewinnung erwartet. Die Sensitivitätsanalysen ergaben, dass für den Endpunkt Ansprechen das MTC-Hauptergebnis eine adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der KNB darstellt. Tabelle 2 zeigt das Hauptergebnis zum Endpunkt Ansprechen aus den adjustierten indirekten Vergleichen. Zusätzlich sind die Ergebnisse aus den direkten Vergleichen und diejenigen basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool (vor Konsistenzgewinnung) zur Übersicht abgebildet.

Tabelle 2: Ansprechen, Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC ^a	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
	DIC			217,31	196,34
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	1,99 [1,65; 2,39]	1,81 [1,58; 2,08]	1,68 [1,43; 1,93]
	Venlafaxin vs. Placebo	18	2,15 [1,89; 2,45]	2,06 [1,85; 2,29]	2,08 [1,88; 2,30]
	Mirtazapin vs. Placebo	10	1,87 [1,36; 2,58]	1,94 [1,61; 2,30]	1,84 [1,58; 2,18]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,48 [1,20; 1,82]	1,48 [1,16; 1,86]	1,51 [1,22; 1,82]
	SSRI vs. Placebo	19	1,56 [1,37; 1,79]	1,71 [1,53; 1,90]	1,62 [1,46; 1,79]
	TZA vs. Placebo	2	1,36 [0,90; 2,07]	2,06 [1,60; 2,60]	2,27 [1,76; 2,88]
	Agomelatin vs. Placebo	4	1,72 [1,34; 2,22]	2,06 [1,64; 2,59]	2,02 [1,63; 2,48]
	Trazodon vs. Placebo	2	1,22 [0,72; 2,07]	1,17 [0,77; 1,71]	1,21 [0,78; 1,70]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	1,33 [0,93; 1,92]	1,14 [0,98; 1,34]	1,25 [1,07; 1,44]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			1,07 [0,86; 1,31]	1,11 [0,91; 1,36]
	Bupropion vs. Duloxetin			0,82 [0,62; 1,07]	0,91 [0,69; 1,17]
	SSRI vs. Duloxetin	9	1,02 [0,83; 1,23]	0,95 [0,82; 1,09]	0,97 [0,84; 1,11]
	TZA vs. Duloxetin			1,14 [0,87; 1,47]	1,36 [1,02; 1,75]
	Agomelatin vs. Duloxetin			1,14 [0,87; 1,48]	1,22 [0,93; 1,57]
	Trazodon vs. Duloxetin			0,65 [0,41; 0,96]	0,73 [0,44; 1,07]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	1,30 [0,78; 2,13]	0,94 [0,78; 1,12]	0,89 [0,76; 1,06]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,70 [0,52; 0,94]	0,72 [0,55; 0,91]	0,73 [0,59; 0,89]
	SSRI vs. Venlafaxin	23	0,83 [0,74; 0,94]	0,83 [0,74; 0,92]	0,78 [0,70; 0,86]
	TZA vs. Venlafaxin	10	1,02 [0,74; 1,41]	1,00 [0,79; 1,25]	1,09 [0,84; 1,37]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	2	1,25 [0,85; 1,85]	1,00 [0,79; 1,28]	0,97 [0,78; 1,22]
	Trazodon vs. Venlafaxin	2	0,71 [0,38; 1,33]	0,57 [0,38; 0,83]	0,58 [0,37; 0,82]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin			0,77 [0,57; 1,04]	0,83 [0,63; 1,05]
	SSRI vs. Mirtazapin	10	0,92 [0,72; 1,16]	0,89 [0,75; 1,04]	0,88 [0,75; 1,00] ^b
	TZA vs. Mirtazapin	1	1,45 [0,53; 3,85]	1,07 [0,80; 1,39]	1,24 [0,93; 1,61]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			1,07 [0,80; 1,44]	1,10 [0,85; 1,40]
	Trazodon vs. Mirtazapin	1	0,63 [0,27; 1,47]	0,61 [0,38; 0,90]	0,66 [0,42; 0,95]
Bupropion	SSRI vs. Bupropion			1,17 [0,90; 1,50]	1,08 [0,87; 1,34]
	TZA vs. Bupropion			1,41 [1,02; 1,92]	1,51 [1,11; 2,01]
	Agomelatin vs. Bupropion			1,40 [1,02; 1,89]	1,35 [1,02; 1,77]
	Trazodon vs. Bupropion			0,80 [0,49; 1,22]	0,80 [0,51; 1,17]
SSRI	TZA vs. SSRI			1,21 [0,95; 1,53]	1,41 [1,10; 1,78]
	Agomelatin vs. SSRI	1	1,44 [0,90; 2,31]	1,21 [0,94; 1,54]	1,25 [1,00; 1,56] ^c
	Trazodon vs. SSRI			0,69 [0,45; 1,01]	0,75 [0,48; 1,06]

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ansprechen, Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)
(Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC ^a	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
TZA	Agomelatin vs. TZA	1	0,27 [0,12; 0,61]	1,01 [0,71; 1,38]	0,91 [0,64; 1,25]
	Trazodon vs. TZA			0,58 [0,35; 0,86]	0,54 [0,35; 0,78]
	Trazodon vs. Agomelatin			0,58 [0,36; 0,87]	0,60 [0,38; 0,94]
<p>a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist im Haupttext der vorliegenden Bewertung beschrieben und im Anhang G dargestellt.</p> <p>b: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des Hauptergebnisses ist 1,0002168 und schließt somit den Nulleffekt ein.</p> <p>c: Der genaue Wert der unteren Grenze des CrI des Hauptergebnisses ist 0,9976651 und schließt somit den Nulleffekt ein.</p> <p>CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: Trizyklische Antidepressiva.</p>					

Der Studienpool zum Endpunkt **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse** umfasste 99 Studien. Das endpunktspezifische Netzwerk umfasste 127 paarweise Studienvergleiche zu 78 möglichen Wirkstoffpaaren, wobei zu 31 der Wirkstoffpaare Informationen aus direkten Vergleichen vorlagen. Es waren alle 4 Prüfsubstanzen im Netzwerk abgedeckt. Im Rahmen der Konsistenzprüfung wurden 6 Studien und 2 Studienarme aus dem MTC-Studienpool ausgeschlossen und es wurde keine generelle Einschränkung der MTC-Ergebnisse aufgrund der Konsistenzgewinnung erwartet. Die Sensitivitätsanalysen ergaben, dass für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse das MTC-Hauptergebnis eine adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der KNB darstellt. Tabelle 3 zeigt das Hauptergebnis zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den adjustierten indirekten Vergleichen. Zusätzlich sind die Ergebnisse aus den direkten Vergleichen und diejenigen basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool (vor Konsistenzgewinnung) zur Übersicht abgebildet.

Tabelle 3: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Akutstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC ^a	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
	DIC			197,18	167,31
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	2,22 [1,55; 3,19]	2,89 [2,16; 3,80]	3,53 [2,66; 4,59]
	Venlafaxin vs. Placebo	18	2,47 [1,81; 3,37]	2,28 [1,87; 2,79]	2,41 [1,99; 2,87]
	Mirtazapin vs. Placebo	2	2,75 [1,28; 5,93]	2,23 [1,53; 3,16]	2,18 [1,56; 2,96]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,00 ^b [0,61; 1,65]	1,33 [0,79; 2,05]	1,25 [0,75; 1,95]
	Fluoxetin vs. Placebo	11	1,27 [0,88; 1,84]	1,41 [1,08; 1,82]	1,37 [1,07; 1,73]
	Escitalopram vs. Placebo			1,81 [0,60; 4,22]	1,84 [0,71; 3,87]
	Paroxetin vs. Placebo	7	2,13 [1,43; 3,17]	2,40 [1,76; 3,17]	2,76 [2,08; 3,59]
	Sertralin vs. Placebo	1	3,36 [1,17; 9,70]	1,40 [0,81; 2,23]	0,77 [0,35; 1,38]
	Fluvoxamin vs. Placebo			1,62 [0,68; 3,22]	1,55 [0,73; 2,83]
	TZA vs. Placebo	1	2,25 [0,88; 5,75]	2,50 [1,62; 3,68]	2,35 [1,56; 3,43]
	Agomelatin vs. Placebo	4	0,95 [0,47; 1,91]	0,89 [0,50; 1,47]	0,94 [0,53; 1,48]
	Trazodon vs. Placebo	1	2,27 [0,95; 5,44]	2,60 [1,19; 4,96]	2,63 [1,27; 4,78]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	0,56 [0,36; 0,86]	0,80 [0,59; 1,07]	0,69 [0,52; 0,91]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			0,78 [0,50; 1,17]	0,63 [0,42; 0,90]
	Bupropion vs. Duloxetin			0,47 [0,26; 0,76]	0,36 [0,20; 0,60]
	Fluoxetin vs. Duloxetin	2	0,60 [0,19; 1,92]	0,50 [0,35; 0,69]	0,39 [0,28; 0,54]
	Escitalopram vs. Duloxetin			0,64 [0,20; 1,51]	0,53 [0,19; 1,16]
	Paroxetin vs. Duloxetin	5	0,76 [0,50; 1,15]	0,84 [0,59; 1,15]	0,79 [0,58; 1,07]
	Sertralin vs. Duloxetin			0,49 [0,27; 0,82]	0,22 [0,10; 0,42]
	Fluvoxamin vs. Duloxetin			0,57 [0,23; 1,14]	0,45 [0,21; 0,83]
	TZA vs. Duloxetin			0,88 [0,53; 1,36]	0,68 [0,43; 1,04]
	Agomelatin vs. Duloxetin			0,31 [0,17; 0,54]	0,27 [0,15; 0,44]
Trazodon vs. Duloxetin			0,92 [0,40; 1,82]	0,76 [0,35; 1,44]	
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	0,69 [0,37; 1,28]	0,98 [0,68; 1,36]	0,91 [0,66; 1,22]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,83 [0,43; 1,61]	0,59 [0,34; 0,91]	0,52 [0,30; 0,83]
	Fluoxetin vs. Venlafaxin	16	0,67 [0,54; 0,83]	0,62 [0,49; 0,77]	0,57 [0,46; 0,70]
	Escitalopram vs. Venlafaxin	1	0,71 [0,32; 1,56]	0,79 [0,27; 1,82]	0,76 [0,30; 1,59]
	Paroxetin vs. Venlafaxin	4	0,93 [0,50; 1,72]	1,06 [0,77; 1,40]	1,15 [0,83; 1,49]
	Sertralin vs. Venlafaxin	4	0,77 [0,47; 1,25]	0,62 [0,36; 0,96]	0,32 [0,15; 0,57]
	Fluvoxamin vs. Venlafaxin	1	1,34 [0,30; 6,02]	0,71 [0,30; 1,42]	0,65 [0,31; 1,18]
	TZA vs. Venlafaxin	10	1,03 [0,71; 1,49]	1,10 [0,74; 1,56]	0,98 [0,68; 1,38]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	2	0,27 [0,13; 0,55]	0,39 [0,22; 0,64]	0,39 [0,22; 0,61]
	Trazodon vs. Venlafaxin	2	1,11 [0,56; 2,22]	1,15 [0,53; 2,17]	1,09 [0,53; 1,97]

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Akutstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC ^a	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin	3	0,55 [0,31; 0,97]	0,62 [0,32; 1,04]	0,59 [0,32; 0,99]
	Fluoxetin vs. Mirtazapin			0,65 [0,44; 0,93]	0,64 [0,45; 0,87]
	Escitalopram vs. Mirtazapin			0,83 [0,26; 2,02]	0,86 [0,31; 1,88]
	Paroxetin vs. Mirtazapin	4	1,56 [1,01; 2,38]	1,10 [0,74; 1,55]	1,29 [0,93; 1,75]
	Sertralin vs. Mirtazapin	1	0,23 [0,08; 0,61]	0,64 [0,35; 1,06]	0,36 [0,17; 0,64]
	Fluvoxamin vs. Mirtazapin	2	0,60 [0,31; 1,18]	0,73 [0,33; 1,36]	0,71 [0,36; 1,26]
	TZA vs. Mirtazapin	1	0,95 [0,06; 15,54]	1,15 [0,67; 1,84]	1,10 [0,67; 1,72]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			0,41 [0,21; 0,73]	0,44 [0,24; 0,73]
	Trazodon vs. Mirtazapin			1,20 [0,51; 2,42]	1,23 [0,56; 2,37]
Bupropion	Fluoxetin vs. Bupropion			1,13 [0,65; 1,87]	1,16 [0,67; 1,95]
	Escitalopram vs. Bupropion			1,44 [0,43; 3,66]	1,55 [0,53; 3,57]
	Paroxetin vs. Bupropion			1,92 [1,07; 3,22]	2,35 [1,31; 3,90]
	Sertralin vs. Bupropion			1,12 [0,53; 2,09]	0,65 [0,25; 1,34]
	Fluvoxamin vs. Bupropion			1,29 [0,47; 2,85]	1,32 [0,51; 2,74]
	TZA vs. Bupropion			1,99 [1,04; 3,54]	1,99 [1,05; 3,43]
	Agomelatin vs. Bupropion			0,71 [0,33; 1,37]	0,80 [0,36; 1,48]
	Trazodon vs. Bupropion			2,08 [0,81; 4,48]	2,24 [0,89; 4,65]
Fluoxetin	Escitalopram vs. Fluoxetin			1,29 [0,43; 3,04]	1,35 [0,52; 2,91]
	Paroxetin vs. Fluoxetin			1,73 [1,19; 2,38]	2,04 [1,47; 2,75]
	Sertralin vs. Fluoxetin			1,00 ^c [0,56; 1,62]	0,57 [0,26; 1,03]
	Fluvoxamin vs. Fluoxetin			1,16 [0,48; 2,31]	1,14 [0,53; 2,10]
	TZA vs. Fluoxetin			1,79 [1,13; 2,67]	1,73 [1,12; 2,58]
	Agomelatin vs. Fluoxetin	1	1,03 [0,20; 5,20]	0,64 [0,35; 1,07]	0,69 [0,38; 1,10]
	Trazodon vs. Fluoxetin			1,87 [0,83; 3,63]	1,94 [0,93; 3,56]
Escitalopram	Paroxetin vs. Escitalopram			1,70 [0,55; 4,03]	1,81 [0,68; 3,98]
	Sertralin vs. Escitalopram			0,98 [0,29; 2,46]	0,51 [0,15; 1,33]
	Fluvoxamin vs. Escitalopram			1,14 [0,27; 3,16]	1,02 [0,29; 2,58]
	TZA vs. Escitalopram			1,76 [0,55; 4,26]	1,54 [0,56; 3,46]
	Agomelatin vs. Escitalopram			0,62 [0,18; 1,60]	0,62 [0,20; 1,46]
	Trazodon vs. Escitalopram			1,82 [0,46; 4,94]	1,71 [0,53; 4,25]

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Akutstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC ^a	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
Paroxetin	Sertralin vs. Paroxetin			0,59 [0,33; 0,98]	0,28 [0,13; 0,54]
	Fluvoxamin vs. Paroxetin			0,68 [0,29; 1,35]	0,57 [0,27; 1,05]
	TZA vs. Paroxetin			1,06 [0,65; 1,66]	0,87 [0,54; 1,42]
	Agomelatin vs. Paroxetin	1	0,97 [0,31; 3,09]	0,38 [0,20; 0,65]	0,34 [0,19; 0,56]
	Trazodon vs. Paroxetin			1,10 [0,48; 2,20]	0,97 [0,44; 1,81]
Sertralin	Fluvoxamin vs. Sertralin			1,22 [0,46; 2,65]	2,24 [0,84; 4,98]
	TZA vs. Sertralin			1,90 [0,99; 3,37]	3,41 [1,52; 6,76]
	Agomelatin vs. Sertralin			0,68 [0,31; 1,32]	1,36 [0,56; 2,88]
	Trazodon vs. Sertralin			1,98 [0,78; 4,30]	3,84 [1,33; 8,77]
Fluvoxamin	TZA vs. Fluvoxamin			1,80 [0,72; 3,84]	1,71 [0,75; 3,46]
	Agomelatin vs. Fluvoxamin			0,64 [0,23; 1,46]	0,68 [0,27; 1,41]
	Trazodon vs. Fluvoxamin			1,88 [0,58; 4,63]	1,91 [0,66; 4,36]
TZA	Agomelatin vs. TZA			0,37 [0,18; 0,67]	0,41 [0,21; 0,69]
	Trazodon vs. TZA	1	1,02 [0,24; 4,29]	1,08 [0,46; 2,17]	1,16 [0,51; 2,23]
	Trazodon vs. Agomelatin			3,16 [1,17; 6,95]	2,97 [1,25; 6,03]

a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist im Haupttext der vorliegenden Bewertung beschrieben und im Anhang G dargestellt.
b: Der genaue Wert des direkten Effektschätzers ist 1,003.
c: Der genaue Wert des Effektschätzers der MTC-Analyse basierend auf allen Studien ist 1,0020.
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, TZA: Trizyklische Antidepressiva

Zum Endpunkt **Rückfall** lagen die Ergebnisse von 7 Studien vor. Nach Anwendung der Methodik zur Informationssynthese mussten die Agomelatinstudien allerdings wegen bedeutsamer Heterogenität aus dem Studienpool entfernt werden. Schließlich umfasste das Netzwerk für den Endpunkt Rückfall 3 placebokontrollierte Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen (jeweils eine zu Venlafaxin, Duloxetin und Mirtazapin). Das Netzwerk war daher sternförmig. Dementsprechend wurde als Vorgehen zur Datensynthese der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher gewählt. Eine Konsistenzprüfung war nicht möglich, da diese eine geschlossene Schleife im Netzwerk erfordert hätte. Es konnten daher keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Analog zu den Ergebnissen aus den adjustierten Vergleichen, zu denen Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden konnten, wurde hier davon ausgegangen, dass das Ergebnis zum Endpunkt Rückfall aus den adjustierten indirekten Vergleichen eine adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung d im Rahmen der KNB darstellt. Tabelle 4 zeigt das Ergebnis zum Endpunkt Rückfall aus den direkten und den adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher.

Tabelle 4: Rückfall, Ergebnisse: direkter Vergleich; adjustierter, indirekter Vergleich nach Bucher

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher OR [95 %-KI]
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	1	0,53 [0,30; 0,95]	
	Venlafaxin vs. Placebo	1	0,42 [0,26; 0,68]	
	Mirtazapin vs. Placebo	1	0,33 [0,16; 0,68]	
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin			0,79 [0,37; 1,69]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			0,63 [0,25; 1,58]
Mirtazapin	Mirtazapin vs. Venlafaxin			0,79 [0,33; 1,89]

KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

Zum Endpunkt **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Rückfallpräventionsstudien)** lagen die Ergebnisse von 13 Studien vor. Nach Anwendung der beschriebenen Methodik zur Informationssynthese war das endpunktspezifische Netzwerk mit 3 placebokontrollierten Studien sternförmig. Bis auf Bupropion waren alle Prüfsubstanzen im Netzwerk enthalten. Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher vorgenommen. Eine Konsistenzprüfung war nicht möglich, da diese eine geschlossene Schleife im Netzwerk erfordert hätte. Es konnten daher keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Analog zu den Ergebnissen aus den adjustierten Vergleichen, zu denen Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden konnten, wurde hier davon ausgegangen, dass das Ergebnis zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Rückfallpräventionsstudien) aus den adjustierten indirekten Vergleichen eine adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der KNB darstellt. Tabelle 5 zeigt das Ergebnis zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Rückfallpräventionsstudien) aus den direkten und den adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher.

Tabelle 5: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Rückfallpräventionsstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; adjustierter, indirekter Vergleich nach Bucher

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher OR [95 %-KI]
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	1	1,05 [0,30; 3,70]	
	Venlafaxin vs. Placebo	1	0,91 [0,45; 1,84]	
	Mirtazapin vs. Placebo	1	5,08 [1,06; 24,30]	
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin			0,87 [0,21; 3,70]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			4,86 [0,65; 36,29]
Mirtazapin	Mirtazapin vs. Venlafaxin			5,57 [1,00; 30,99] ^a

a: Der genaue Wert des unteren KI des Ergebnisses des adjustierten, indirekten Vergleichs nach Bucher ist 1,001499 und somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied.
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

Für den einzigen stetigen Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität**, der anhand der Quality of Life in Depression Scale (QLDS) operationalisiert wurde, bestand der Studienpool aus 10 Studien. Das Netzwerk umfasste insgesamt 10 paarweise Studienvergleiche aus 6 Studien zu 6 Wirkstoffpaaren, von denen es zu 4 Wirkstoffpaaren direkte Evidenz gab. Es waren 2 der 4 Prüfsubstanzen im Netzwerk enthalten (Duloxetin, Venlafaxin). Für diesen Endpunkt wurde eine MTC Meta-Analyse gerechnet, anhand derer die Konsistenzprüfung durchgeführt wurde. Es war kein Studienausschluss aufgrund des Inkonsistenz-Kriteriums notwendig und somit gab es keine Einschränkung der MTC-Ergebnisse im Zusammenhang mit der Konsistenzgewinnung. Tabelle 6 zeigt das Hauptergebnis zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den adjustierten indirekten Vergleichen. Zusätzlich sind die Ergebnisse aus den direkten Vergleichen zur Übersicht abgebildet.

Tabelle 6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	MTC ^a Alle Studien, konsistent (Hauptergebnis) MD [95 %-CrI]
	DIC			11,98
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	4	-3,08 [-4,40; -1,76]	-3,06 [-4,90; -1,22]
	Venlafaxin vs. Placebo			-4,62 [-7,47; -1,75]
	Paroxetin vs. Placebo	2	-2,65 [-4,58; -0,72]	-2,92 [-5,42; -0,41]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	-1,60 [-2,85; -0,34]	-1,56 [-3,75; 0,68]
	Paroxetin vs. Duloxetin	2	-0,17 [-2,12; 1,77]	0,14 [-2,31; 2,64]
Venlafaxin	Paroxetin vs. Venlafaxin			1,70 [-1,61; 5,05]

Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Lebensqualität.
a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist im Haupttext der vorliegenden Bewertung beschrieben und im Anhang H dargestellt.
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konvidenzintervall, MD: Mittelwertdifferenz, MTC: Mixed Treatment Comparison, QLDS: Quality of Life in Depression Scale

Da es zum Endpunkt **Rezidive** lediglich Studien zu einem paarweisen Wirkstoffvergleich gab, konnten keine adjustierten indirekten Vergleiche gerechnet werden. Aus demselben Grund konnte der Endpunkt in der KNB nicht herangezogen werden.

Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung und der Ausgaben-Einfluss-Analyse

Auf Grundlage der Ergebnisse der vorausgeschalteten und aktualisierten Nutzenbewertungen wurde eine KNB durchgeführt. Als gesundheitsökonomischer Studientyp wurde eine inkrementelle Kosteneffektivitätsanalyse basierend auf einem entscheidungsanalytischen Modell gewählt. Die Analyse wurde mit dem Effizienzgrenzenansatz umgesetzt.

Für die Kosten-Nutzen-Bewertung wurde eine systematische Literaturrecherche für die Erstellung des Modellkonzepts in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluation), Health Economic Evaluations Database (HEED) durchgeführt. Die letzte Suche fand am 03.01.2011 statt.

Darüber hinaus wurden die Seiten einiger Erstattungsinstitutionen / Leitlinienanbieter gesichtet.

Weiterhin wurde eine systematische Literaturrecherche für die Kostenbestimmung in den gleichen Datenbanken am 31.03.2011 durchgeführt.

Als weitere wichtige Quelle in der Kostenbestimmung wurden auch Auswertungen von GKV-Routinedaten herangezogen, die zur Berechnung der Kosten in einzelnen Kostenbereichen eingingen (vor allem stationäre Aufenthalte und AU) sowie zur Überprüfung von Patientenanteilen und Annahmen genutzt wurden.

Weitere Quellen waren:

- EBM-Katalog für die Bestimmung der ambulanten und psychotherapeutischen Leistungen
- Lauer-Taxe, Fachinformationen der Hersteller sowie Arzneiverordnungsreport für die Berechnung der Arzneimittelkosten
- Statistik der deutschen Rentenversicherung 2009 für die Bestimmung der Rehabilitationskosten
- volkswirtschaftliche Gesamtrechnung 2010 des Statistischen Bundesamtes für die Berechnung der indirekten Kosten

Über eine Expertenbefragung wurden Daten erhoben zur Frage der Weiterbehandlung bei Nichtansprechen oder Rückfall sowie zur Verteilung von Haus- und Facharztbehandlung.

Die Kosten wurden aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft bestimmt. In dieser Perspektive wurden die Kostenparameter für das Modell für die Leistungsbereiche ambulante Versorgung, Arzneimittel, stationäre Aufenthalte und Psychotherapie nach dem Bottom-Up Ansatz bestimmt. Zusätzlich wurden auch die Zuzahlungen für die ambulanten Leistungen, Arzneimittel und stationäre Leistungen ermittelt. Weiterhin wurden die Kosten aus gesellschaftlicher Perspektive im engeren Sinn bestimmt. Dazu wurden für das Modell Kosten für Produktivitätsausfall aufgrund von Arbeitsunfähigkeit (AU) berechnet. Darüber hinaus wurden aus der gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinn auch Kosten für Rehabilitation aus Sicht der Rentenversicherung berücksichtigt. Die indirekten Kosten und die Kosten für Rehabilitation aus Sicht der Rentenversicherung wurden mit einem Top-Down Ansatz bestimmt. Die indirekten Kosten wurden mittels des Humankapitalansatzes ermittelt. Wenn Preise nicht für das Jahr 2011 verfügbar waren, wurden diese mittels des Verbraucherpreisindex auf das Jahr 2011 angeglichen.

Für die KNB wurde ein Markov-Modell mit einer zweimonatigen Zykluslänge erstellt und mittels Kohortensimulation ausgewertet. Die folgenden 8 Zustände wurden im Modell berücksichtigt: Akutbehandlung einer Depression in Erstlinientherapie, Weiterbehandlung eines Ansprechens in Erstlinientherapie, Weiterbehandlung einer Remission in Erstlinientherapie, Weiterbehandlung einer Depression nach Rückfall in Erstlinientherapie,

Depression in Zweitlinientherapie nach Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Depression nach fehlendem Ansprechen in Zweitlinientherapie, Ansprechen / Remission nach Abbruch in Zweitlinientherapie und Depression nach Rückfall in Zweitlinientherapie. Mithilfe des Modells wurden auf Grundlage der Schätzer für die Therapieeffekte aus MTC Meta-Analysen auf Basis eines konsistenten Netzwerks bzw. aus direkten Vergleichen (falls keine MTC Meta-Analyse gerechnet wurde) Effizienzgrenzen der Basisfallanalyse erstellt. Szenarien über den studienbelegten Zeitraum (im Durchschnitt etwa 8 Wochen) und über einen Zeitraum von 12 Monaten wurden modelliert. Letztere wurden sowohl aus Perspektive der GKV als auch aus einer Perspektive der Gesellschaft im engeren Sinne durchgeführt. Die um die Nutzendifferenz zur Effizienzgrenze bereinigten Kosten und die daraus abgeleiteten Erstattungspreise (kurz: Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise) der Prüfsubstanzen wurden über den Net-Health-Benefit(NHB)-Ansatz berechnet. Aufgrund der kurzen Zeithorizonte wurde nicht diskontiert.

Im Rahmen der Untersuchung der Unsicherheit der Schätzung der Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise wurden umfassende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In deterministischen Sensitivitätsanalysen wurde der Einfluss konkreter Ausprägungen aller Parameter auf den NHB geprüft. Zusätzlich wurde der NHB für unterschiedliche Basiswahrscheinlichkeiten für die jeweiligen Endpunkte in Sensitivitätsanalysen untersucht. Weiterhin wurde für die MTC Meta-Analysen in Szenarioanalysen ermittelt, ob von der Basisfallanalyse abweichende a priori Verteilungen, der Einschluss aller Studien in den Studienpool oder die Schätzer aus dem direkten Vergleich einen Einfluss auf den NHB haben. Abschließend wurden probabilistische Sensitivitätsanalysen auf Grundlage der Ergebnisse der deterministischen Sensitivitätsanalysen durchgeführt und Interquartilsregionen um die Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise ausgewiesen. Die Interquartilsregionen decken die 50 % der Simulationen in den probabilistischen Sensitivitätsanalysen ab, die oberhalb der 25 % niedrigsten Ergebnisse und unterhalb der 25 % höchsten Ergebnisse für den Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis liegen.

Die Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise flossen in die Ausgaben-Einfluss-Analyse ein, die für eine Population mit mittelschwerer und schwerer Depression berechnet wurde, die näherungsweise der in den Nutzenbewertungen entsprach. Zum einen wurden auf Basis der Ergebnisse der KNB Veränderungen bei Umsetzung auf die Prüfsubstanzen mit dem Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis über die Jahre 2010 bis 2013 berechnet. Dafür wurde angenommen, dass die in der KNB dominierten Komparatoren und Prüfsubstanzen bis zum Jahr 2013 je nach Szenario zwischen 25 und 100 % substituiert würden. Zum anderen wurde die Veränderung im Arzneimittelbudget über die gesamten Verordnungen an Antidepressiva in der GKV ermittelt.

Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung

Zwischenergebnisse der Kostenbestimmung

Quellen der Kostenbestimmung

Aus der systematischen Literaturrecherche wurden 11 Kostenstudien identifiziert, die nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für den Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Daraus konnten jedoch keine Ergebnisse der Studien zur Berechnung der Kostenparameter für das gesundheitsökonomische Modell herangezogen werden. Dies lag daran, dass einerseits in keiner Studie die hier relevante Population vollständig abgebildet wurde und sich andererseits die Kosten aus den Kostenstudien auf unterschiedliche Betrachtungszeiträume und Basisjahre bezogen. Daher wurden Ergebnisse aus den recherchierten Studien lediglich im Vergleich zu den hier berechneten Kosten auf methodisches Vorgehen und Ergebnisse diskutiert.

Die Kostenparameter wurden jeweils für alle Gesundheitszustände und Zyklen des Markov-Modells durch eigene Berechnungen bestimmt. Die Quellen waren je nach Leistungsbereichen unterschiedlich. Die Annahmen für die Versorgungspfade und Handlungsoptionen wurden vor allem auf Basis der Nationalen Versorgungsleitlinie und der Expertenbefragung getroffen.

Generierung von zustandsbezogenen Kosten

Die Höhe der Kostenparameter in den Gesundheitszuständen je Durchschnittspatient wurde einerseits durch Annahmen zur Inanspruchnahme in dem jeweiligen Leistungsbereich (zum Beispiel die Anzahl der Arztbesuche, Kosten des verordneten Arzneimittels etc.) sowie andererseits durch die Anteile der Patienten in diesem Leistungsbereich bestimmt. Bei Eingang in absorbierende Zustände wurden einmalig Übergangskosten berechnet, um eine Kostenüberschätzung für Patienten, die mehrere Zyklen in den Zuständen verweilen, zu verhindern.

Ermittlung substanzenbezogener Kosten in den Zuständen des Modells

Außer erhöhten Monitoringkosten bei TZA für Elektrokardiogramm (EKG) im ambulanten Bereich konnten keine strategiespezifischen Kostenunterschiede für die verschiedenen Leistungsbereiche gesichert dargelegt werden. So ergeben sich Unterschiede in den Kostenparametern je Arzneimittelstrategie hauptsächlich durch die unterschiedlichen Arzneimittelkosten selbst (inklusive Zuzahlungen). Alle weiteren Kostenbereiche haben keinen Strategiebezug und gingen somit als Sockelbeträge für alle Arzneimittel gleichermaßen in die Kostenparameter ein.

Ergebnisse der Kostenparameter

In den folgenden Tabellen wird eine Gesamtübersicht über die ins Markov-Modell eingegangenen Kosten per Zustand und Wirkstoff(-gruppe) gegeben.

Tabelle 7: Modell Kosten-Nutzen-Bewertung Kostenparameter Arzneimittel und Zuzahlungen für Arzneimittel

Wirkstoff- gruppe	Wirkstoff	Kosten- parameter	Depression / ET (akut) (€)	Ansprechen ET (kont.) (€)	Remission ET (kont.) (€)	Depression / ET (kont.) nach Rückfall (€)	Depression / ZT nach Abbruch (€)	Depression / ZT Kein Ansprechen (€)	Ansprechen / Remission ZT nach Abbruch (€)	Depression / ZT Rückfall (€)
SSNRI	Venlafaxin (Prüfsubstanz)	Arznei- mittelkosten	49,80	50,05	50,30	49,30	22,24	29,26	22,58	29,26
		Zuzahlungen	5,95	5,98	6,01	5,89	2,61	3,93	2,65	3,93
	Duloxetin (Prüfsubstanz)	Arznei- mittelkosten	142,07	142,79	143,50	140,63	22,24	42,31	22,58	42,31
		Zuzahlungen	6,15	6,18	6,21	6,08	2,61	3,96	2,65	3,96
SSRI	SSRI Leitsubstanz	Arznei- mittelkosten	19,43	19,53	19,63	19,24	53,79	49,58	54,61	49,58
		Zuzahlungen	3,01	3,03	3,04	2,98	3,17	4,59	3,22	4,59
TZA	TZA Leitsubstanz	Arznei- mittelkosten	22,86	22,97	23,09	22,62	35,80	40,14	36,35	40,14
		Zuzahlungen	0,00	0,00	0,00	0,00	3,54	3,62	3,59	3,62
Sonstige	Trazodon	Arznei- mittelkosten	68,04	68,39	68,73	67,35	33,96	41,88	34,48	41,88
		Zuzahlungen	0,00	0,00	0,00	0,00	3,07	3,48	3,12	3,48
	Bupropion (Prüfsubstanz)	Arznei- mittelkosten	95,24	95,72	96,20	94,27	33,56	45,39	34,08	45,39
		Zuzahlungen	10,04	10,09	10,14	9,94	3,01	4,85	3,06	4,85
	Agomelatin	Arznei- mittelkosten	152,78	153,55	154,32	151,24	33,46	53,44	33,97	53,44
		Zuzahlungen	9,22	9,26	9,31	9,13	3,03	4,76	3,08	4,76
	Mirtazapin (Prüfsubstanz)	Arznei- mittelkosten	24,94	25,07	25,20	24,69	35,66	39,44	36,20	39,44
		Zuzahlungen	3,04	3,05	3,07	3,01	3,07	4,37	3,12	4,37

ET: Erstlinientherapie, Kont.: kontinuierlich, Fortsetzung des Zustands im Folgezyklus, ZT: Zweitlinientherapie

Tabelle 8: Modell Kosten-Nutzen-Bewertung Kostenparameter weiterer Leistungsbereiche

Kostenpakete	Depression / ET (akut) (€)	Ansprechen ET (kont.) (€)	Remission ET (kont.) (€)	Depression / ET (kont.) nach Rückfall (€)	Depression / ZT nach Abbruch (€)	Depression / ZT Kein Ansprechen (€)	Ansprechen / Remission ZT nach Abbruch (€)	Depression / ZT Rückfall (€)
Ambulante Kosten (alle Strategien außer TZA und Placebo)	76,00	34,71	25,43	55,96	56,09	57,55	56,95	57,55
Ambulante Kosten (TZA)	83,81	42,56	25,43	63,69	56,09	57,55	56,95	57,55
Ambulante Kosten (Placebo)	63,46	34,71	25,43	55,96	56,09	56,00	56,95	56,00
Psychotherapie (alle Strategien)	43,91	36,17	N/A	83,13	83,13	83,13	36,17	83,13
Stationärer Aufenthalt (alle Strategien)	97,30	48,65	N/A	194,60	194,60	194,60	48,65	194,60
Zuzahlungen GKV-Versicherte (amb., Psychoth., stat.; alle Strategien)	9,31	8,15	7,00	11,61	11,61	11,61	8,15	11,61
Übergangskosten einmalig (ambulant; alle Strategien außer Placebo)	N/A	N/A	N/A	32,52	32,52	57,95	33,02	57,95
Übergangskosten einmalig (ambulant; Placebo)	N/A	N/A	N/A	32,52	32,52	32,52	33,02	32,52
Übergangskosten einmalig (Psychotherapie; alle Strategien)	N/A	N/A	N/A	18,28	18,28	18,28	0,00	18,28
Indirekte Kosten (alle Strategien)	200,64	140,45	N/A	200,64	200,64	200,64	140,45	200,64
Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen (alle Strategien)	0,00	17,73	N/A	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73
ET: Erstlinientherapie, Kont.: kontinuierlich, Fortsetzung des Zustands im Folgezyklus, N/A: unzutreffend, ZT: Zweitlinientherapie								

Ergebnisse der KNB

Auf Grundlage der vorhandenen Daten konnten in der Basisfallanalyse, in die Schätzer aus dem konsistenten Netzwerk der MTC Meta-Analysen bzw. die direkten Schätzer (falls keine MTC Meta-Analyse gerechnet wurde) eingingen, im Kurzzeithorizont von 2 Monaten aus GKV-Versichertenperspektive alle Prüfsubstanzen und weitgehend alle Komparatoren für die Endpunkte Ansprechen, Remission und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse berücksichtigt werden. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten nur 2 der 4 Prüfsubstanzen (Venlafaxin, Duloxetin) und die SSRI vertreten durch Paroxetin einbezogen werden. In den Szenarien des Langzeithorizonts sowohl aus der GKV-Versichertenperspektive als auch aus der gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinne lagen für die Endpunkte Remission, Rückfall und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nur Daten für die 3 Prüfsubstanzen Duloxetin, Mirtazapin und Venlafaxin vor.

Für alle Endpunkte im Langzeithorizont von einem Jahr konnten keine Effizienzgrenzen erzeugt werden bzw. es hätte nur ein Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis für Duloxetin auf Basis einer Effizienzgrenze, die Mirtazapin und Venlafaxin einschliesse, berechnet werden können. Für die Endpunkte Ansprechen, Remission und gesundheitsbezogene Lebensqualität im Kurzzeithorizont konnten Effizienzgrenzen ermittelt werden; für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse konnte auch im Kurzzeithorizont keine Effizienzgrenze ermittelt werden.

Auf Basis der Effizienzgrenzen in den Endpunkten Remission und Ansprechen konnten über den NHB-Ansatz Faktoren berechnet werden, aus denen man vom Basispreis der Prüfsubstanzen, der in dieser KNB angesetzt wurde, einen Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis kalkulieren konnte. Für die Endpunkte Remission und Ansprechen ergaben sich Erstattungspreise von 42,99 bzw. 40,91 € für Venlafaxin, 31,66 bzw. 24,28 € für Mirtazapin, 30,66 bzw. 9,30 € für Duloxetin und 2,93 bzw. 1,48 € für Bupropion (siehe Tabelle 10 im Fazit).

Sensitivitätsanalysen

Aus den deterministischen Sensitivitätsanalysen ließ sich erkennen, dass in allen Analysen zunächst das OR der Prüfsubstanz im Vergleich zu Placebo im jeweiligen Endpunkt entscheidenden Einfluss auf den NHB-Wert hat. Darüber hinaus hat das OR für den Vergleich von TZA mit Placebo im Endpunkt Remission und im Endpunkt Ansprechen großen Einfluss auf den NHB der Prüfsubstanzen. Für Venlafaxin, Bupropion und Duloxetin hat weiterhin das OR von Agomelatin in den Endpunkten Remission und Ansprechen entscheidenden Einfluss. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) hat die Differenz zwischen SSRI und Placebo entscheidenden Einfluss. Insgesamt zeigte sich, dass die Veränderung der Kosten wenig Einfluss auf den NHB hatte.

Da für die deutsche Bevölkerung keine Daten für die Basiswahrscheinlichkeit eines natürlichen Verlaufs vorliegen, also ohne Arzneimittelversorgung ein Ansprechen zu erreichen, wurde diese Basiswahrscheinlichkeit über die volle Bandbreite des möglichen

Ansprechens unter Placebo auf Basis der eingeschlossenen Studien von 12,8 bis 63,2 % verändert. Das Verhältnis der NHB-Werte der Prüfsubstanzen zueinander blieb in etwa gleich, auch wenn sich die absoluten Werte des Ansprechens unter Placebo veränderten, die deutlich niedriger oder höher als der aus den Studien erhobene Median von 37,2 % lagen. Falls also der tatsächliche natürliche Verlauf bei Depression, gemessen als Ansprechen unter Placebo, in Deutschland anders ist als angenommen, würde sich der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis für die Prüfsubstanzen gegenüber der Basisfallanalyse ändern. Die Senkung der Basispreise in den Endpunkten Ansprechen und Remission würde geringer ausfallen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich keine Änderung in dieser Szenarioanalyse.

Die Szenarioanalysen zu den von der Basisfallanalyse abweichenden a priori Verteilungen in den MTC Meta-Analysen zeigten nur kleinste Abweichungen gegenüber den Ergebnissen der Basisfallanalyse. Dasselbe galt auch für die Szenarioanalysen, die auf den Effektschätzern aus allen Studien basierten. Allerdings liegt im letzteren Fall für den Endpunkt Ansprechen eine gleichgerichtete Veränderung der Werte des NHB zu weniger negativen Werten vor, sprich, der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis würde für diesen Endpunkt in dieser Szenarioanalyse höher als für die Basisfallanalyse ausfallen.

In der Szenarioanalyse mit den Effektschätzern aus den direkten Vergleichen ergaben sich durch die abweichenden Effektschätzer für die Komparatoren TZA und Agomelatin, die in der Basisfallanalyse die Effizienzgrenze in den Endpunkten Ansprechen und Remission bildeten, andere Effizienzgrenzen. Diese Abweichungen ließen sich dadurch erklären, dass für die Berechnung der Effektschätzer einiger Komparatoren aus direkten Vergleichen nur wenige Studien zur Verfügung standen und damit diese Schätzer auf weniger Informationen als die Schätzer aus den indirekten Vergleichen beruhen. Daher wurden die Ergebnisse aus der MTC-Meta-Analyse des konsistenten Studienpools als adäquate Datengrundlage für die KNB angesehen. Weitere Analysen auf Basis der direkten Vergleiche, z. B. die Berechnung von zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen, sind damit nicht sinnvoll.

Die Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalysen für die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Venlafaxin und Mirtazapin in den Endpunkten Remission und Ansprechen samt Interquartilsregionen sind Tabelle 10 im Fazit zu entnehmen.

Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse

Für die im Rahmen der KNB untersuchten Patienten mit mittelschwerer und schwerer Depression errechnet sich eine Zielpopulation von 315 252 Versicherten in der GKV. Deren indikationsbezogene Ausgaben für Arzneimittel, ambulante Versorgung, Krankenhausaufenthalte sowie Krankengeld beliefen sich im Referenzjahr 2010 auf 560 250 262 €

Berichtet werden hier die Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse (AEA) in den Szenarien mit 25 % und 75 % Substitution der dominierten Wirkstoffe durch Venlafaxin bzw.

Mirtazapin mit den Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen in den Endpunkten Remission und Ansprechen auf Basis des Kurzzeithorizonts.

Tabelle 9: Veränderungen depressionsbezogener Versorgungsausgaben der Zielpopulation bei Substitution mit Mirtazapin oder Venlafaxin und Einführung des jeweiligen Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises nach 3-jährigem Hochlauf

	Remission Szenario 75 % ^a	Remission Szenario 25 % ^b	Ansprechen Szenario 75 % ^c	Ansprechen Szenario 25 % ^d
Δ Mirtazapin (%)	-0,52	-0,25	-0,86	-0,40
Δ Mirtazapin (€)	-2 935 489	-1 420 315	-4 812 088	-2 251 444
Δ Venlafaxin (%)	-0,80	-0,37	-1,02	-0,45
Δ Venlafaxin (€)	-4 465 107	-2 068 401	-5 694 753	-2 514 535
a: Prognoseszenario basierend auf der Effizienzgrenze für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe. b: Prognoseszenario basierend auf der Effizienzgrenze für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe. c: Prognoseszenario basierend auf der Effizienzgrenze für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe. d: Prognoseszenario basierend auf der Effizienzgrenze für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe. Δ: Veränderung der depressionsbezogenen Versorgungsausgaben im Falle der Substitution mit Mirtazapin oder Venlafaxin.				

Die Summe aller Arzneimittelausgaben der GKV im Jahr 2010 für die untersuchten Wirkstoffe ohne Einschränkung auf die Zielpopulation der KNB sowie auf die Indikation Depression, bewertet zu wirtschaftlichen Nettopreisen, betrug laut Arzneimittelverordnungsreport 2011 436 315 124 €. Für Einführung des Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Mirtazapin ergibt sich basierend auf dem Endpunkt Remission (basierend auf dem Endpunkt Ansprechen) eine Ausgabenreduktion um 4,65 % bzw. 20 309 195 € (6,97 % bzw. 30 424 719 €). Eine Einführung des Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Venlafaxin basierend auf dem Endpunkt Remission (basierend auf dem Endpunkt Ansprechen) reduziert die Gesamtausgaben für Prüfsubstanzen und Komparatoren um 7,77 % bzw. um 33 882 561 € (8,09 % bzw. 35 299 021 €).

Fazit

Die Kosten-Nutzen-Bewertung lieferte Effizienzgrenzen für die Endpunkte Ansprechen, Remission und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) über den Kurzzeithorizont, der mit einem Zyklus von 8 Wochen in etwa der Studiendauer der eingeschlossenen Studien aus der vorgeschalteten und aktualisierten Nutzenbewertung entsprach. Im Langzeithorizont, einer Modellierung über ein Jahr, konnten keine Effizienzgrenzen ermittelt werden, da Daten nicht für alle Prüfsubstanzen und vor allem nicht für die Komparatoren vorlagen.

Aus den Effizienzgrenzen zu Ansprechen und Remission können zu allen 4 Prüfsubstanzen Faktoren abgeleitet werden, wie der derzeitige Basispreis (siehe Tabelle 10) verändert werden

müsste, damit die Prüfsubstanzen auf der Effizienzgrenze liegen. Im vorliegenden Fall konnte für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ keine Effizienzgrenze erzeugt werden und somit kein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis für diesen Endpunkt berechnet werden. Eine umfassende Abwägung von Nutzen und Schaden spiegelt sich damit nicht in den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen. Allerdings lassen die Ergebnisse der Modellierung den Schluss zu, dass auch für diesen Endpunkt alle 4 Prüfsubstanzen ihren derzeitigen Basispreis senken müssten.

Die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise sind im Zusammenhang der Unsicherheit zu verstehen, d. h. nicht losgelöst von den in Tabelle 10 berichteten Interquartilsregionen zu interpretieren. Die Interquartilsregion deckt die 50 % der Simulationen in den probabilistischen Sensitivitätsanalysen ab, die oberhalb der 25 % niedrigsten Ergebnisse und unterhalb der 25 % höchsten Ergebnisse für den Erstattungspreis liegen. Als weiteres Ergebnis der probabilistischen Sensitivitätsanalysen gilt, dass in beiden Endpunkten mehr als 75 % der Durchläufe für Venlafaxin und Mirtazapin einen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis unterhalb des derzeitigen Basispreises ausweisen. Für Bupropion und Duloxetin gilt dies sogar in mehr als 97,5 % der Durchläufe.

Tabelle 10: Übersicht über die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Grundlage der Basisfallanalysen und der probabilistischen Sensitivitätsanalysen

Prüfsubstanz	Basispreis (€)	EP Remission (€)	EP IQR PSA Remission (€)	EP Ansprechen (€)	EP IQR PSA Ansprechen (€)
Bupropion	104,88	2,93	0–10,32	1,48	0–8,29
Duloxetin	241,18	30,66	22,94–69,66	9,30	0,35–21,95
Mirtazapin	46,46	31,66	20,68–44,90	24,28	14,29–35,96
Venlafaxin	92,57	42,99	35,33–83,04	40,91	31,22–54,25

EP: Erstattungspreis, IQR: Interquartilsregion, PSA: probabilistische Sensitivitätsanalyse

Alle zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise sind nur für die Indikation Depression zu verstehen. Wenn einzelne Arzneimittel auch für andere Indikationen eine Zulassung haben, kann über den über Indikationen zu mittelnden zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis aus dieser KNB nichts ausgesagt werden.

Auf Grundlage dieser zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise wurde die Ausgaben-Einfluss-Analyse berechnet. Da der Faktor für die Prüfsubstanzen Bupropion und Duloxetin zu einer starken Preisabsenkung dieser Arzneimittel führen würde, wurden im Weiteren nur die Prüfsubstanzen Mirtazapin und Venlafaxin mit dem zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis auf Basis der Endpunkte Remission und Ansprechen betrachtet. Für die im Rahmen der KNB untersuchten Patienten mit mittelschwerer und schwerer Depression errechnet sich eine Zielpopulation von 315 252 Versicherten in der GKV. Deren indikationsbezogene Ausgaben für Arzneimittel, ambulante Versorgung, Krankenhausaufenthalte sowie Krankengeld beliefen sich im Referenzjahr 2010 auf 560 250 262 €

Diese Ausgaben sinken im Falle einer maximalen Substitution von 75 % der Substanzen, die in der Effizienzgrenzenanalyse dominiert wurden, durch die Prüfsubstanz Mirtazapin bei Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises nach 3 Jahren um 0,52 % oder 2,9 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Remission) bzw. um 0,86 % oder 4,8 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Ansprechen). Für die Prüfsubstanz Venlafaxin ergibt sich bei Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises eine Reduktion der Gesamtausgaben für die Zielpopulation nach 3 Jahren um 0,80 % oder 4,5 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Remission) bzw. um 1,02 % oder 5,7 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Ansprechen).

Bei alleiniger Betrachtung der Ausgaben für Arzneimittel aufgrund aller GKV-Verordnungen ergäben sich für Mirtazapin Einsparungen von rund 5 % (Berechnung mit zusatznutzenbereinigtem Erstattungspreis für den Endpunkt Remission) bis 7 % (Berechnung mit zusatznutzenbereinigtem Erstattungspreis für den Endpunkt Ansprechen) und für Venlafaxin von rund 8 % (Berechnung mit zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen für die Endpunkte Remission bzw. Ansprechen) bezogen auf die jährlichen Verschreibungen für Antidepressiva im Falle der Einführung der jeweils zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise bei gleichbleibenden Verordnungsanteilen.

Schlagwörter: Depression, Depressive Störung, Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Mirtazapin, Systematische Übersicht, Kosten-Nutzen-Bewertung

Keywords: Depression, Depressive Disorder, Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Mirtazapin, Systematic Review, Cost-Effectiveness Analysis